Aus der I. Inneren Abteilung
des Städt. Hufeland-Hospitals zu Berlin
(Direktor: Prof. Dr. Georg Rosenow)

Zur Differentialdiagnose der hypertrophischen Lebercirrhose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin
vorgelegt von

BORIS DUBNER

Tag der Promotion: 20. 11. 1933

48

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Gocht
Referent: Professor P. Fleischmann
Korreferent: Prof. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meiner Mutter

Zur Differentialdiagnose der hypertrophischen Lebercirrhose.

Die Lebercirrhose ist von jeher ein viel umstrittenes Gebiet gewesen. Anatomen wie Kliniker haben an diesem Streit teilgenommen. Schon der Name Cirrhose führte zu irrigen Verwechslungen mit Szirrhus. Man glaubte lange, die Schrumpfung als unbedingte Voraussetzung für die Lebercirrhose aufstellen zu müssen, als sich jedoch herausstellte, daß auch dieses vom Gleichklang des Namens hergeleitete Merkmal nicht immer vorhanden war, und es sich trotzdem um eine Lebercirrhose handelte.

Es erscheint nun notwendig, von Zeit zu Zeit einen Ueberblick über die Entwicklung und Wandlung der Auffasungen über die Lebercirrhose zu geben, sowie ihre Symptome und Beziehungen zu anderen Systemerkrankungen ätiologisch und differentialdiagnostisch zu analysieren.

T o d d stellte im Jahre 1871 als Erster eine besondere Krankheitsform der Cirrhose auf, bei der die Leber sogar vergrößert war; er muß als Entdecker der hypertrophischen Lebercirrhose angesehen werden.

Diese hypertrophische Form der Lebercirrhose verursachte einen äußerst heftigen Kampf der Meinungen, der durch intensive Forschungsarbeiten in der Klinik wie im Experiment seine Grundlagen fand.

Betrachten wir systematisch die Klinik der hypertrophischen Lebercirrhose. Todd stellte fest, daß diese Krankheit durch folgende drei charakteristische Merkmale gekennzeichnet war: Lebervergrößerung, starkes Hervortreten der Ikterus und Fehlen oder Zurücktreten des Ascites. Hier war aber noch nichts von der Milz erwähnt, die bald in den Mittelpunkt der Betrachtungen und der um sie entstandenen Meinungskämpfe treten sollte. Auch die Franzosen bezeichneten mit Hanot und Charcot diese Krankheitsform als Cirrhose avec ictère sans ascite, obwohl Hanot auch von einem Milztumor sprach. Doch blieb keins dieser scheinbar klassischen Merkmale der hypertrophischen Lebercirrhose unumstritten.

Die Lebervergößerung als unbedingtes Zeichen einer n u r hypertrophischen Lerbercirrhose wurde bald in Abrede gestellt. Vielmehr sollte auch im Frühstadium der Laennecschen Cirrhose, im sogenannten präcirrhotischen Stadium, die Leber oft vergrößert sein.

Zu dieser Ansicht führte unverkennbar die Tatsache, daß es sich bei der Laennecschen Lebercirrhose oft um Potatoren handelte, die ohnedies eine große Fettleber aufwiesen.

Askanazy meinte, die hypertrophische Lebercirrhose (über 1600 gr) sei sehr oft überhaupt nur das Frühstadium der Krankheit; dieses gehe aus der klinischen Beobachtung hervor. Anatomisch war der Nachweis erschwert, weil der Tod meistens „erst" im atrophischen Stadium eintrat.

Bright allerdings erwähnte bereits, daß die Leber zuweilen vergrößert bleibt und überhaupt nicht in Schrumpfung übergeht.

Von der vergrößerten präcirrhotischen Leber sollte sich jedoch die hypertrophische Leber durch ihre glatte Oberfläche unterscheiden, während sie bei der Laennecschen höckrig war. Bald stellte sich heraus, daß auch dieses Kriterium nicht zutraf. Bezeichnend für den Meinungswandel auch in diesem Punkte mag es sein, daß Eppinger, der sehr viele hypertrophische Lebercirrhosen sah, ausführte, daß im Gegenteil, die höckrige Oberfläche nicht nur die Regel bei der hypertrophischen Lebercirrhose sei, ja sogar immer vorkam. Und so hielt er das einzige ihm vorgelegte Präparat als Kuriosum mit glatter Oberfläche für keine hypertrophische Lebercirrhose, sondern für einen hämolytischen Ikterus.

Wenn noch hier die hypertrophische Lebercirrhose als eine reine Leberkrankheit sich hat aufrechterhalten können, erfuhr diese Ansicht eine Wandlung durch ein anderes Merkmal, welches stets bei diesem Leiden gefunden wurde, nämlich die Milzvergrößerung. Man hat diesen Milztumor als charakteristisch für die hypertrophische Lebercirrhose zugegeben, doch war man sich über seine Entstehung und seine Bedeutung nicht einig. Zuerst wollte man ihn mit einer Milzschwellung, einem oft auch bei vielen anderen Krankheiten zu erhebenden Befund, in Einklang bringen und den Tumor durch die Pfortaderstauung bedingt erklären.

Paltauf faßt manche Milztumoren bei der Cirrhose als eine primäre oder sekundäre Infektion auf, die dann durch die Stauung fixiert und stationär gehalten werden, also im Prinzip nur als Begleiterscheinung der Cirrhose und mit ihr nur kombiniert aufgetreten.

Rosin spricht von einer sympathischen Mitbeteiligung der Milz

Posselt, der sich eingehend mit den Beziehungen des Leber- und Milzgewichtes beschäftigte, versuchte, dies auch zahlenmäßig auszudrücken. Er hat einen Milz-Leberindex M : L aufgestellt, der bei gewissen Leberkrankheiten gesetzmäßige Eigenheiten aufweist und bei der hypertrophischen Lebercirrhose am größten ist.

Wenn von mancher Seite der Milztumor nur als Stauung aufgefaßt wurde, so trat Senator dem entgegen und sagte, die Stauung allein könnte es nicht sein, da die Milzschwellung schon frühzeitig vor sonstiger Stauung auftrat und außerdem bei der hypertrophischen Hanotschen Cirrhose ja gar keine Stauung vorzuliegen pflegt. Es müßte nach ihm durch dieselbe, die Leber treffende Schädigung hervorgerufen sein, d. h., daß die Noxe, die die Leber traf, auch die Milz treffen könnte; diese Ansicht ging noch viel weiter, und so wollte Leichtenstern wissen, daß sogar zuerst die Milz befallen würde und sich erst danach eine von der Milz ausgehende Lebervergrößerung einstellte, da doch jeder Tropfen Blut aus der Milz dem Portalkreislauf direkt zugeführt würde.

Naunyn meinte dagegen, die noch nicht vergrößerte Leber sei kein Beweis, daß sie auch gesund ist. Kretz spricht gegen eine primäre Leberschädigung. Auf anatomische Untersuchungen gestützt vertrat Hartwich die Ansicht, daß der Milztumor gar nicht als Ausdruck einer Milzschädigung, sondern als vikariierendes Symptom, als eine Art Abwehr und Ausgleich des durch den Leberschaden bedingten Ausfalls aufzufassen sei, wodurch aber schon die primäre Leberschädigung betont wäre. Diese Ansicht wird hinsichtlich der Erythrocytenzerstörung von manchen Autoren (Brugsch) auch jetzt noch geteilt.

Bleichröder stellte die Behauptung auf, es handele sich bei der hypertrophischen Lebercirrhose überhaupt nicht um ein Leber- oder Milzleiden, sondern um eine Erkrankung des Blutsystems, wofür, neben dem Milzbefund, Magenschleimhautveränderungen, rotes Knochenmark, Anämie usw. sprachen, Zeichen, die auf eine auffallende Aehnlichkeit zwischen der Cirrhose und Blutkrankheiten hinweisen. Wir kommen auf diese Ansicht noch zurück.

Der Ikterus, der bei der hypertrophischen Lebercirrhose vorhanden war, brachte die Leber wieder in den Vordergrund der Betrachtungen, er führte aber auch zur Aufstellung einer zweiten Variante der hypertrophischen Lebercirrhose, der biliären Cirrhose, auf die wir noch eingehen werden.

Uebersicken wir zuerst ganz kurz die pathologisch-anatomischen Befunde beider Formen der Lebercirrhose.

Bei der Laennecschen atrophischen Cirrhose wird eine stark verkleinerte und geschrumpfte höckrige Leber gefunden, die von sehr derber Konsistenz und wechselnder Farbe — meist zitronengelb — ist. Die Verkleinerung ist durch Einbuße an Leberparenchym und durch die schrumpfende Wirkung des Narbengewebes, das an dessen Stelle tritt, bedingt. Als Maß für die Beurteilung des Organschwundes wird die Gewichtsbestimmung genommen. Das Normalgewicht unter Berücksichtigung der verschiedenen Schwankungen nach Alter, Geschlecht,

Körpergröße, Ernährungszustand und Berufsarbeit beträgt etwa 1500 bis 1600 Gramm.

Mikroskopisch finden sich Atrophie, fettige Degeneration, trübe Schwellung, Nekrosen des epithelialen Gewebes neben Neubildungen von Leberzellen und Pseudolobuli, starke Bindegewebswucherungen, zum Teil zellreiches Granulationsgewebe An den Gefäßen Wandverdickungen, zellige Infiltration, Obliteration, auch Neubildung von Capillaren und Gallengängen. Vermehrung der elastischen Fasern.

Bei der hypertrophischen Lebercirrhose finden wir oft keine Schädigung von Leberparenchym, nur Wucherung des Bindegewebes, die zur Vergrößerung und Gewichtszunahme des Organs führt. An den Gitterfasern oft Hyperplasie und Hypertrophie. Verschonung des Parenchyms trotz entzündlicher zellenreicher Bindegewebsentwicklung.

Den Ikterus erklärte man zuerst für rein mechanisch bedingt. Durch die Bindegewebswucherung sollte es, ähnlich wie die Pfortaderausbreitungen in der Leber komprimiert werden, in gleicher Weise auch zu einer mechanischen Kompression der Gallengänge, mithin zu einer Stauung des Gallenabflusses kommen, wodurch es zu einem Eindringen von Galle in die Blutbahn dann kommen müßte. Eppinger hat mit seiner Gallencapillarmethode bei der atrophischen Lebercirrhose Feststellungen gemacht, die zu Gunsten dieser Anschauung bei der atrophischen Lebercirrhose sprechen. Zu gleicher Zeit stellte er aber fest, daß bei der hypertrophischen Lebercirrhose wohl manchmal Stellen Veränderungen aufwiesen, die im Sinne einer traumatischen Läsion einzelner Gallencapillaren zu erklären wären, wo er aber zugeben mußte, daß ein gewisses Mißverhältnis zwischen der Intensität der Gelbsucht und den anatomischen Befunden an den Gallencapillaren zweifellos bestand. Er kommt daher zum Schluß, daß es bei der hypertrophischen Lebercirrhose schwer angeht, den Ikterus rein mechanisch zu erklären. Ja Eppinger berichtet sogar von einem Fall, wo bei der Sektion die Diagnose hypertroyhische Lebercirrhose nur insoweit bestätigt werden konnte, als sich dort in der vergrößerten Leber k e i n Anhaltspunkt für den Ikterus hat finden können.

H o p p e - S e y l e r will dagegen nicht nur den Ikterus, sondern die ganze Krankheit auf eine ursächliche Schädigung der Gallengänge zurückführen. Durch die Infektion der Gallengänge kommt es zu Cholangitis und Pericholangitis und damit zum Ikterus, zu Leber- und Milzschwellung. Er spricht daher von einer cholangitischen Cirrhose zum Unterschied von der portalen Form. Einen anderen Standpunkt nahm Naunyn ein. Nach ihm darf man oft wohl den Ikterus auf eine Cholangitis beziehen; diese Cholangitis ist auch für die Vergrößerung der Leber bei der hypertrophischen Form der Cirrhose verantwortlich. Zum Beweis führt er den hier vorkommenden schweren Ikterus an, der doch ein

Zeichen der Cholangitis ist. Jedoch ist die Colangitis nicht die Ursache der Cirrhose, sondern eine Komplikation derselben.

Dagegen behaupten französische Autoren wie Charcot und Hanot, daß die Cholangitis die Cirrhose hervorbringe, da längere Zeit vor der Cirrhose bereits der Ikterus bestand. Naunyn wandte dagegen ein, daß die Cirrhose schon vorher latent bestanden haben könnte und der Ikterus demnach eine aufgepfropfte Komplikation wäre. Naunyn hat hier noch von einer hypertrophischen biliären Cirrhose gesprochen, wobei er viele Fälle mit Attacken sah, die den Gallensteinkoliken ähnelten. Er sprach dann von einer cholangitis cirrhotica, die den Ikterus verursachte, vielleicht für die große Leber schuld wäre und einen Zusammenhang mit dem Milztumor hätte.

Kirikow und Sabourin beschreiben cirrhotische Lebern mit eitriger Cholangitis. Es kam dann zur Aufstellung eines dritten Typus der Cirrhose, der biliären Cirrhose, bei der die Gallengänge Ausgangspunkt der Krankheit waren. Naunyn stellte auf der Tagung der Pathologen in Berlin (1904) vier Formen der Cirrhose auf:

1. die beginnende Cirrhose,
2. die grobhöckrige Cirrhose (ascitische Form),
3. die biliäre Lebercirrhose,
4. die hypersplenische Lebercirrhose, die er für die Bantische Cirrhose bezeichnete.

Die Gegenüberstellung ascitisch und biliär war nach ihm berechtigt, da starker Ascites und starker Ikterus sich gegenseitig ausschließen. Charcot und Gombault unterschieden drei andere Formen der Lebercirrhose:

1. die Laennecsche Cirrhose,
2. die biliäre Cirrhose mit hypertrophischer Leber,
3. die hereditäre Lues.

Schließlich wurde noch eine ganze Reihe von Varianten der Cirrhoseformen gefunden, die in keine der genannten Formen hineinpaßten und von klinischer wie anatomischer Seite zur Aufstellung vieler Gruppen und Unterformen der Cirrhose führten.

Rössle unterscheidet fünf Arten der Cirrhose:

I. atrophische Cirrhose (Laennecsche Cirrhose)-Typus der histolytischen Cirrhose — chronische Hepatose mit chronisch interstitieller Hepatitis.

II. hypertrophische Cirrhosen:

1. hypertrophische Varietät der Laennecschen Cirrhose (überwiegende Hepatitis),

2. Angio-hämatotoxische Cirrhosen (reine chronische Hepatitis) = Typus der desmolytischen (mesenchymotoxischen) Cirrhose. Spenomegale Cirrhose:
   a) nicht pigmentierte (retikulotoxische)
   b) hämosiderotische
   c) hämochromatotische (Bronzendiabetes).

III. Mischformen und Varietäten der vorigen, ferner Fettcirrhosen, pigmentierte atrophische Cirrhosen, chronische gelbe Leberatrophien mit secundärer Cirrhose.

IV. Biliäre Cirrhosen:
   1. cholostatische Cirrhosen,
   2. cholangitische Cirrhosen,
   3. cholangiolitische Cirrhosen.

V. Seltene Formen z. B. Cirrhose cardiaque, Wilsonsche Krankheit etc.

Folgender im Hufeland-Hospital beobachteter Fall von hypertrophischer Lebercirrhose, der auch hier zur Sektion kam, war Anlaß für diese Abhandlung.

Patient A. D., 52 Jahre alt, Friseur. (Aufg. 18. 1. 1932.)

Poliklinische Anamnese. Bis vor 2 Jahren ganz gesund (kein Alkoholabus; mit 18 Jahren Go.). Am 10. 4. 1930 starkes Bluterbrechen; ins Virchow-Krankenhaus eingeliefert. Dort am nächsten Tag nochmals Bluterbrechen; noch am gleichen Tage Bluttransfusion. Hatte Schmerzen im Leib, die bei der Entlassung (nach etwa 2 Monaten) nur wenig gebessert waren. Wurde dann lange in der Charité untersucht, angeblich, ohne daß eine Diagnose gestellt werden konnte. (Patient war in den Büchern der Poliklinik der Charité nicht aufzufinden.) Wurde auch mehrfach mit Röntgenstrahlen behandelt. Seit der Zeit des Blutsturzes „dicker Leib", in den letzten Wochen noch mehr angeschwollen. Dauernd Schmerzen im ganzen Leib unabhängig vom Essen. Bisher wurden alle Speisen gut vertragen; guter Appetit. Seit zwei Tagen gar keinen Appetit. Die Beine sind seit dieser Zeit angeschwollen und die Urinmenge verringert. Urinieren ohne Schmerzen, am Schluß etwas „Schaum" und „rötlich wie Blut". — Aus der Krankengeschichte vom Virchow-Krankenhaus ist folgendes zu entnehmen. F. A. o. B. Anamese: seit einiger Zeit Schmerzen in der Magengegend. Am 10. 4. Blutung. Status: Schlechter Ernährungszustand. Haut anämisch, sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet, keine Oedeme, keine Exantheme. Skleren leicht ikterisch verfärbt. Thorax o. B. Cor: systolisches Geräusch über der Spitze, Aktion regelmäßig, Puls klein. Abdomen: in Epigastrium starker Druckschmerz mit Resistenz. Einzelheiten sind nicht zu palpieren Z. N. S. o. B. Babinski neg. Pupillen reagieren prompt auf L. und C. Patient hat zu Hause eine nach seinen Angaben sehr schwere Magenblutung gehabt. Bei der Aufnahme kein Blutbrechen, der Leib ist gespannt und im Epigastrium sehr schmerzhaft. Bei der Rectaluntersuchung kein Druckschmerz oder Resistenz im Douglas. Puls klein. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Am nächsten Tag 3 Uhr nachmittags plötzlich schwerste Hämatemesis (ca. 1000 ccm). Puls kaum zu fühlen. Sofortige Bluttransfusion 385 ccm (Patient ist Blutgruppe 0). Danach wesentliche Besserung des Pulses und des Allgemeinbefindes. WaR. neg. Im weiteren Verlauf traten noch Teerstühle auf, ab-

wechselnd okkultes Blut im Stuhl +++. Blutbild: Hämoglobin 56%, Erythrocyden 3 000 000. 6.5. Stuhl sang. neg. Bei der jetzt vorgenommenen Palpation zeigt sich ein starker Milztumor und eine Leber, die vier Querfinger den Rippenbogen überragt. 24. 5. Hb. 65%, Ery. 3 420 000, Leucocyten 7300. Differentialblutbild: Segm. 60%, Stab. 4%, Jugendl. 1%, Basophil. 1%, Lymphocyten 29%, Monocythen 5%. 30. 5. Die fraktionierte Magenausheberung ergibt in sämtlichen Portionen **keine Salzsäure.** 2. 6. Patient fühlt sich wohler, Milz und Leber noch immer sehr vergrößert und derb. Leib zeitweise aufgetrieben, kein Ascites nachweisbar. Nach einigen Tagen gebessert entlassen.

Befund: (18. 1. 1932) Mittelgroßer Mann in reduziertem Ernährungszustand, **Bräunliche Hautfarbe,** Schleimhäute schlecht durchblutet, Skleren ikterisch. Kopf nicht klopfempfindlich. Pupillen reagieren gut auf L. und C. Rachen o. B. Gebiß etwas defekt. Zunge belegt, feucht. Thorax: gute Wölbung. Pulmones: o. B. Cor: o. B. Puls: gleichmäßig, mittelkräftig. Blutdruck: 95/70 mm Hg. Abdomen: trommelförmig aufgetrieben, freier Ascites nachweisbar. Im ganzen druckempfindlich, besonders Leber- und Milzgegend, unterer Leberrand zwei Querfinger unter dem Rippenbogen, Milz zwei Querfinger unter dem Rippenbogen. Urin: Alb. + (ca. 15‰), Sacch. neg., Urobilinogen ++, Urobilin ++, Bilirubin neg. Indican ++. Sediment: sehr vereinzelte Leucocyten und Blutschatten, sonst o. B. Bilirubin im Serum: direkt neg., indirekt 0,63 mgr. %. WaR. neg. Blutbild: Hb. 90%, Erythrocyten 3 680 000, **Färbeindex 1,22,** Leucocyten 17 600. Segm. 83%, Stab. 10%, Basophil. 1%, Lympho 6%. Probepunktion des Abdomen (Prof. Rosenow): Entnahme von ca. 120 ccm etwas getrübter leicht milchiger Flüssigkeit. Sp. 1009 Esbach ½ ‰ in 10facher Verdünnung. Mikroskopisch: reichlich Leucocyten, vorwiegend polymorphkernige, einige Siegelringzellen. Nach zweitägiger poliklinischer Beobachtung Aufnahme ins Hufeland-Hospital wegen Dispnoe und allgemeiner Schwäche, die einen lebensbedrohlichen Eindruck machen. Befund wie in der Poliklinik. Blutbild: Hb. 90%, Ery. 4 000 000 (F. I. 1,12) Segm. 74%, Stab. 9, Lympho 17, WaR. neg., kein Fieber. Ins Bett gebracht, erholt sich der Patient, die Atemnot läßt nach. WaR. im Ascites neg. Kahn neg. Reststickstoff im Ascites 18 mgr. %. Eiweiß 0,54%. Bilirubin im Serum: direkt neg., indirekt 0,58 mgr. %. Urin: Alb. 14‰, Sacch. neg., Urobilinogen +, Uroblin +, Bilirubin neg. Indican +. Im Sediment hyaline Zylinder, Epithelien, reichlich Erythrocyten. 21. 1. Ascistespunktion 1500 ccm, leicht milchig trübe Flüssigkeit. Sp. 1010. Rivalta +. Mikr.: reichlich Leucocyten, vorwiegend polymorphkernige, vereinzelte Siegelringzellen. **Keine Tb. Bazillen.** WaR. im Ascites neg.

Nach Ablassen des Ascites ist die Palpation besser möglich. Leber vergrößert, etwa **handbreit** unter dem Rippenbogen, hart, druckempfindlich. Milz deutlich mit hartem Rande 1—2 Querfinger unter dem Rippenbogen abgrenzbar. Untere Extremitäten zeigen mehrere kleine gerötete Hautdefekte (Kratzwunden); starker **Juckreiz.** Temperatur 36,6. Im Stuhl sang. +. Im Sputum Tbc. neg.

22. 1. 32. **Blutzucker 82 mgr.** %. Mehrfach am Tage wässrige Darmentleerungen ohne Schmerzen. Makrosk. kein Blut, kein Schleim. Chem.: sang. ++. Rectal: kein pathol. Bef.

23. 1. 1932. Hb. 89%, Ery. 4,17, **F. I. 1,06. Vereinzelte Megalocyten,** 38‰ Retikulocyten, 188 000 Thrombocyten, 13 1000 Leucocyten, davon Segm. 92%, Stabk. 4%, Lympho 3%, Mono 1%. Patient ist sehr schwach, nimmt wenig Nahrung zu sich, erhält Leberextrakt intramusc. Temp. 36,2—36,6. Puls: im Laufe der ganzen Beobachtung 92—96. Röntgendurchleuchtung: Verschattung des rechten sinus phrenico costalis, bei einem gut beweglichen r. und l. Zwerchfell (kleines Winkelexsudat r.), sonst Lungen frei. Starke Luftblähung des Colon mit einzelnen kleinen Flüssigkeitsniveaus. Sehr große Magenblase.

Großer Leberschatten. Der Milzschatten ist nicht mit Sicherheit zu differenzieren. Im weiteren Verlauf erhebliche Verschlechterung des Zustandes. Mehrfache wässrige Darmentleerungen. Trotz Coffein-Cardiazol Exitus letalis.

Sektion (Dr. Corten). Hypertrophische Lebercirrhose, hochgradige, derbe Milzvergrößerung. Ascites. Hyperplasie der Nieren. Pseudomembranose des Darmes. **Varicen** des unteren Oesophagus. **Mesaortitis luica;** braune Entartung der Herzmuskulatur, Bronchopneumonie in beiden Lungenunterlappen, r. stärker als l. Die klinische Diagnose vor der Sektion lautete: hypertrophische Lebercirrhose mit Amyloidosis.) Organgewichte: r. Lunge 680 gr., l. Lunge 560 gr., **Leber: 2100 gr., Milz 600 gr.,** r. Niere 200 gr., l. Niere 190 gr.,

Histologisch:

Leber: hochgradige Verbreiterung der Glissonschen Kapsel ohne Bildung von Pseudolobuli, Gitterfasern fibrös verdickt, besonders am Läppchenrande. Herdförmige Rundzelleninfiltration im Interstitium. Amyloidose der nicht verdickten interlobären Arterien. Sonst nirgends Amyloid. Geringe Fettspeicherung in den Sternzellen, sonst kein Fett, kein Eisen. Milz: kein Eisen, kein Fett. Ausgedehntes Follikelamyloid. Starke Fibrose des Retikulums. Lymphadenoidesgewebe auf geringe Reste reduziert. Im Vordergrund der Veränderung steht die Fibrose. Nieren: ohne wesentliche Veränderungen. Nur in Teilen der Glomerulusschlingen Amyloid. Kein anisotropes Fett. Nebennieren: starke Ueberfettung der Rinde. Hochgradige Amyloidosis. **Diagnose:** Geringe Amyloidose von Nieren und Leber, stärkere der Milz. Hypertrophische Lebercirrhose. Fibrose der Milz.

Aus der Anamnese ist das zwei Jahre zurückliegende Bluterbrechen hervorzuheben, das durch Varicen im unteren Oesophagusteil, die anatomisch gefunden wurden, seine Aufklärung findet.

Rokitansky hat vor über 90 Jahren den ersten Fall veröffentlicht, wo eine Oesophagusblutung tötlich endete, nachdem bereits Le Diberder einige Jahre vorher einen solchen Fall beobachtete, wobei aber keine Cirrhose vorlag. Dagegen ist in den Fällen von Frerichs, Klebs, Cornil, Heitler, Ebstein, Hanot, Schilling, Fränkel u. a. stets Lebercirrhose vorhanden.

Die Oesophasgusblutungen bei der Lebercirrhose führen oft zum Tode. Litten hat zuerst in Deutschland auf die Oesophagusblutungen bei der Lebercirrhose, die tötlich enden, aufmerksam gemacht. Eppinger gibt die Zahl auf 16% der bei ihm an Lebercirrhose verstorbenen Patienten an (insgesamt 135 Todesfälle). Hetényi gibt bei der Lebercirrhose die Zahl der Todesfälle durch Oesophagusblutungen an der Koranyischen Klinik auf 24% an. Doch braucht es auch nach sehr starken Blutungen nicht zur Verblutung zu kommen. In unserem Fall hat sich der Patient auch nach wiederholten starken Blutungen (bei der zweiten Blutung ca. 1000 ccm, neben Teerstühlen) erholen können. Der Grund dafür ist in der Ausbildung von neuen Kollateralbahnen zu finden, wodurch der Venendruck nicht erhöht wird. Die Anämie entsprach damals durchaus derjenigen, die nach starkem Blutsturz auftritt; der Färbeindex blieb unter 1.

Betrachten wir den von uns beobachteten Fall, so handelt es sich um eine durch die Mesaortitis anatomisch nachgewiesene auf luischer Basis entstandene Cirrhose. Wir wissen, daß die verschiedenen Cirrhoseformen äthiologisch sich nicht zu unterscheiden brauchen, und für alle verschiedenen Formen die gleichen Ursachen gelten. — Umber führt dieses mit als Grund für die unitarische Zusammenfassung der Lebercirrhosen an. — Denn genau so wie eine Krankheitsform durch verschiedene Noxen hervorgerufen werden kann, so wird eine und dieselbe Noxe auch verschiedene Krankheitsformen verursachen können. Es wird dies zum Teil durch eine besondere Disposition des Erkrankten erklärt. Man hat für die Lebercirrhose eine konstitutionelle Veranlagung angenommen, die neben der Noxe unbedingt für die Entstehung der Krankheit verantwortlich zu machen wäre. Das Vorkommen von Cirrhosen im Kindesalter hat, wenn auch exogene Faktoren meist angegeben werden, doch das Moment der Konstitution in den Vordergrund gebracht. Für die hypertrophische Lebercirrhose, besonders für die splenomegale Cirrhose, auf die wir noch näher eingehen, ist familiäre Disposition in Erwägung gebracht worden; auch geographische Abweichungen in der Häufigkeit der hypertrophischen Lebercirrhose wurden festgestellt.

Neusser und Chvostek fanden bei Cirrhotikern mangelnde Behaarung am Rumpf und an den Extremitäten. Goldzieher fügt noch andere Merkmale hinzu, wie z. B. eine kleine Schilddrüse mit atrophischem Parenchym, starke Verkleinerung der Geschlechtsdrüsen, schwere Veränderungen im Hoden wie in den Ovarien, eine große Epiphyse z. T. mit Zystenbildung, eine kleine Hypophyse, Befunde, die auch den anatomischen Ausdruck einer Minderwertigkeit des Organismus darstellen. Nach Biach gibt es keinen Fall von Lebercirrhose, bei dem nicht Zeichen einer abnormen Konstitution klinisch zu bemerken wären. Greifen wir auf die Aetiologie der Lebercirrhose zurück. Nach Pel ist in den meisten Fällen ein aetiologisches Moment für die Erkrankung überhaupt nicht vorhanden. Stadelmann gibt den Alkohol, besonders den Schnaps, als Ursache der Lebercirrhose an, während Rosenstein den Alkohol nicht als Ursache der Cirrhose anerkennt. Ein aetiologisches Einteilungsprinzip kann nach v. Bergmann die Klinik ebenso wie die Anatomie für die Lebercirrhose nicht anerkennen, so sehr sie daran festhält, daß der Alkohol eine große Rolle beim Zustandekommen der Lebercirrhose spielt. Der Alkohol wird heute allgemein als Hauptfaktor bei der Cirrhose angegeben. Die Engländer sprechen von einer Gin-drinkers cirrhose. Eppinger gibt

die Zahl der Alkoholiker auf 52% bei der hypertrophischen Cirrhose, bei der atrophischen auf 61% an. Mangeldorf fand unter 19 Fällen von hypertrophischer Lebercirrhose, daß es sich bei sämtlichen um Alkoholiker handelte. Doch wird im allgemeinen eine direkte Wirkung auf die Leber nicht angenommen, sondern daß der Alkohol Magen-Darmstörungen hervorruft, die zur Resorption von enterogenen Giften führen, die dann ihrerseits eine Cirrhose ermöglichen. Man könnte sich also denken, daß die Magen-Darmstörungen — ihre Zahl wird auf 80% bei der atrophischen, bei der hypertrophischen Lebercirrhose auf 60% angegeben — zuweilen bis zur Achylie führen. Kirikow untersuchte mehrmals 5 Fälle von hypertrophischer Lebercirrhose und fand öfters keine freie Salzsäure. V. Bergmann spricht von der Schädigung der Leberfunktion bei der Lebercirrhose auf dem Wege über eine Achylia gastrica. Dagegen fand Brugsch Achylie nur bei der atrophischen Lebercirrhose, bei der hypertrophischen Lebercirrhose sogar häufig Hyperacidität. Eppinger fand in 12% der Fälle Achylie. Wenn nun bei den Säufercirrhosen eine Achylie durch direkte Alkoholschädigung und Atrophie der Magenschleimhaut zu erklären wäre, so bleibt doch für die Cirrhose anderer Genese die Frage offen, ob die Magen-Darmstörungen allein die Achylie erklären oder — speziell in unserem Falle — noch eine andere Erklärung dafür sich bietet. Vielleicht ist die Achylie mit ein Hinweis für die Art der Cirrhose, die hier vorliegt. Erinnern wir uns hier an die von Bleichröder vertretene Ansicht, die hypertrophische Lebercirrhose als eine Erkrankung des Blutsystems aufzufassen im Hinblick auch auf die Veränderungen an der Magenschleimhaut, die wir auch bei einer Blutkrankheit, nämlich bei der Perniciosa finden. Man wird jedoch allein aus der funktionellen Beeinträchtigung des Magens in Bezug auf die Sekretion noch keine Schlüsse auf das Vorliegen einer Krankheit, die im Sinne eines Blutzerfalls zu deuten wäre, ableiten dürfen, obwohl wir solche Befunde der Achylie bei einer Blutkrankheit, der Pernicosa, stets zu machen pflegen.

Es sind nun bei der Lebersyphilis viel der Lebercirrhose ähnliche Krankheitsbilder beschrieben worden. Stockey meint, bei Sektionen finden sich häufig Mesaortitis und hypertrphische Lebercirrhose zusammen; und wenn auch letztere keine mikroskopisch für Lues sprechende Bilder bietet, so ist die Kombination zu häufig, um Zufall zu sein. Der klinische Verlauf einer Leberlues ist oft von der Lebercirrhose nicht zu unterscheiden. Wir werden nun hier die Frage aufwerfen, ob unser Fall klinisch als eine syphilitische Cirrhose gedeutet werden könnte. Die meisten syphilitischen Cirrhosen werden bei nicht behandelten Syphilisfällen beobachtet,

was auch bei uns der Fall war. Nach Giron tritt die Krankheit 10 bis 20 Jahre nach der Infektion in schlecht oder überhaupt nicht behandelten Fällen auf. Splenomegalie, harte Leber und Ascites sind Erscheinungen der typischen Form, während die anormalen Formen mit Fieber und Subikterus verlaufen. Condorelli berichtet von einem Fall einer nicht behandelten Lues, der das Bild der hypertrophischen Lebercirrhose bot (kein Alkoholiker, große Leber 4000 gr., Milz 3600 gr., Ikterus und Albuminurie-Nephrose-Aortitis luica). Gilbert berichtet von 3 Fällen, bei denen die Leber vergrößert war, ein Milztumor bestand, Subikterus, kein Bilirubin im Harn, dagegen Urobilin, WaR. neg. Naunyn gibt die Häufigkeit der Lues bei Lebercirrhose auf 11% an, während Letulles sogar 50% angibt. Luger erklärt auch bei der luischen Lebercirrhose den Ikterus als nicht mechanisch bedingt. Die luische Nephrose zeigt starken Hydrops, Eiweißgehalt des Harns sehr hoch, dagegen ist das spezifische Gewicht ziemlich niedrig, manchmal Uebergang in Amyloidose, fehlende Hypertension. Ramond beschreibt einen Fall von luischer Lebercirrhose, wo Anämie, Kachexie, Ascites, Bluterbrechen, Leber- und Milzschwellung vorhanden waren. Dabei fand sich auch ein hämolytischer Ikterus. Luisada berichtet von luischer hypertrophischer Hepatitis mit Ikterus, Ascites, Anämie, Splenomegalie und Leukocytose.

Cade, Cordier und Croizat beschreiben Fälle von luischer Leber-Milzvergrößerung mit verbreiteter Aorta, Ascites und Hypotonie. Milian berichtet von einem Fall mit wiederholter negativer WaR., wo neben Ikterus und starkem Juckreiz die Leber und die Milz vergrößert waren und sagt dann, daß in den Fällen von Ikterus ohne mechanische Ursache, die ohne Fieber, ohne Magen-Darmstörungen, aber mit Leber- und Milzvergrößerung einhergehen, es sich fast immer nur um Lues handele. Katz berichtet von 12 Leberluesfällen, wo ein Ikterus bei 10 Patienten (83%), die Milz stets vergrößert war. Die klinischen Erscheinungen sind sehr mannigfaltiger Natur. Mc Crae berichtet über 100 Fälle von Leberlues, bei denen sehr oft (33%) neben Lebervergrößerung ein Milztumor vorlag und Anämie bestand. Die WaR. ist offenbar bei Leberlues häufiger negativ als bei anderen visceralen Luesformen. Nach Olmer verläuft die Lebersyphilis oft mit klinischen Erscheinungen, bei denen bald Ascites, Fieber, Leberschmerzen, bald Bluterbrechen im Vordergrund stehen. Die WaR. ist oft negativ. Jiménetz hält den Ascites und die Oedeme für charakteristisch bei der Leberlues. Piersol stellt noch einige klinische Typen der Lebersyphilis auf nach umfangreicher Beobachtung aus dem John Hopkins Hospital (64 Fälle). In 50% der Leberlues ist die Milz vergrößert, häufig Ascites und Fieber;

die Bilder ähneln sehr der Cirrhose. Auch Bosnjakovic behandelt einen Fall von Lebercirrhose mit Ascites (2 Punktionen je 7 Liter) und Pupillenstarre. Dabei war die WaR. im Blut und im Ascites negativ und wo auf eine antiluetische Kur Heilung eintrat.

Bei all diesen mannigfaltigen Krankheitsbildern, wo bald der Leber- und Milztumor, bald der Ikterus, zuweilen der Ascites oder Blutungen und Albuminurie die Szene beherrschen, kommen nach Condorelli differentialdiagnostisch in Frage:

1. genuine Hanotsche Cirrhose,
2. hämolytischer Ikterus,
3. miliare Gummen der Leber,
4. Hepatitis specifica,
5. hypertrophische Lebercirrhose mit Ikterus nach Eppinger,
6. Cirrhose bei Steinkrankheit, Cholangitis etc.

Condorelli setzt sich auseinander mit Laffite und Carrié, die den Standpunkt vertreten, daß die luetische hypertrophische Lebercirrhose klinisch von der Hanotschen Cirrhose unterscheidbar sei auf Grund folgender Symptomatologie:

1. mäßiger Grad von Spleno-Hepatomegalie,
2. rasche, akute, nicht fieberhafte Entwicklung,
3. Albuminurie,
4. Leucocytose und schließlich
5. Erfolg der spezif. Behandlung.

Wenn auch klinisch oft die Luesleber von der Lebercirrhose nur schwer zu trennen ist, so ist für unseren Fall, der klinisch viele Aehnlichkeit mit den oben angeführten Fällen hatte, die Diagnose anatomisch festgestellt und nur das von Wert, daß die einzelnen Symptome sehr variieren und daß die negative WaR. im Blut und im Ascites nicht gegen luische Genese spricht. Die Entscheidung daß es sich nicht um eine Leberlues, sondern um eine Lebercirrhose handelte, wurde ja auch vom Anatomen gefällt.

Ascanazy führt aus, daß bei der Lebercirrhose die Autopsie die Entscheidung treffe und Naegeli hatte zu seinem klinischen Bericht für die Genfer Konferenz nur die sezierten Fälle herangezogen. Naunyn hatte auf dem Kongreß der Pathologen in Berlin gesagt: Nirgends mehr als bei der Lebercirrhose hätte sich die pathologische Anatomie als Grundlage der Nosologie bewährt. Die von uns aufgeführten Beispiele der Leberlues könnten als Stütze für diese Auffassung Verwertung finden. Sie bieten, wie Sternberg feststellt, manchmal cirrhoseähnliche Bilder, sind aber anatomisch im allgemeinen von der typischen Cirrhose zu unterscheiden. Im einzelnen Präparat allerdings wird dieses oft nur schwierig oder gar nicht möglich sein.

Kehren wir nun, nachdem wir unseren Fall der klinischen Lebersyphilis gegenübergestellt haben, wiederum zur Einteilung der klinischen Bilder der Lebercirrhose zurück.

Umber spricht sich — wie bereits erwähnt — für den unitarischen Standpunkt aus. Quincke und Fissinger halten die Einteilung der Cirrhosen überhaupt nicht für möglich, da nur die Extreme scharf zu trennen sind. Sie bejahen jedoch die deskriptive Einteilung klinischer Natur, die das Gesamtbild der Krankheit berücksichtigt. Eppinger hat die Einteilung in atrophische und hypertrophische Form der Lebercirrhose beibehalten. Während bei der atrophischen Lebercirrhose die Leber vorwiegend die Szene beherrscht und wir es mit ausgesprochenem Leberleiden zu tun haben, bei dem, sei es ascendierend durch den Portalweg oder descendierend und haematogen durch die Leberarterie die zugeführte Noxe, das sogenannte cirrhogene Gift, allein die Leber krank macht, haben wir es bei der hypertrophischen Lebercirrhose nach Eppinger mit einer Systemerkrankung zu tun, bei der Milz, Leber und Knochenmark beteiligt sind; also haben wir hier zwischen atrophischer und hypertrophischer Lebercirrhose nicht nur Krankheitsformen zu unterscheiden, die durch Symptome oder durch den Verlauf auseinanderzuhalten wären, sondern um verschiedene Systemerkrankungen. Hier eine reine Leberkrankheit und dort ein Lebermilzknochenmarksleiden, und so spricht Eppinger von Erkrankungen des hepatolienalen Systems, zu dem er noch das Knochenmark hinzufügt, das bei der hypertrophischen Lebercirrhose blutregeneratorisch eine besondere Rolle spielt.

Von den typischen hypertrophischen Lebercirrhosen trennt Eppinger zwei Sondergruppen ab, für die er den Begriff der splenomegalen Cirrhose ohne Ikterus wie splenomegale Cirrhose mit schwerer Anämie einführt und für deren Sonderstellung er eintritt.

Wenn wir uns jetzt mit Krankheitsbildern, die diesen Sondergruppen oder atypischen Formen ähneln, beschäftigen, so werden wir nicht nur das Vorhandensein einer großen Milz oder Leber feststellen und berücksichtigen, sondern aus dem umfangreichen klinischen Symptomenbild den Charakter der Krankheit, ob Leberleiden oder hepatolineale Systemerkrankung unterscheiden müssen. Diese grundsätzlichen Unterschiede führten zum Zusammenfassen der splenomegalen Cirrhosen. Pathologisch-anatomisch unterscheiden sie sich nur wenig von der hyp. Lebercirrhose, die Leber ist vergrößert, das Parenchym ist erhalten. Klinisch ist hier zu erwähnen, daß es selten zu einem deutlichen Ikterus kommt, dagegen zeigen die Patienten fast immer ein subikterisches Kolorit der Skleren.

Der Ikterus, der von Howard gleich häufig bei atroph. und hyp. Lebercirrhose gefunden wird (70%) und für dessen Entstehung sonst das Verhältnis zwischen der Tätigkeit der Zellen, die Galle bereiten oder absondern, und dem Gallenabfluß maßgebend ist, also hepatischen Gesichtspunkten zugrunde liegt, wird von Eppinger auch bei der hyp. Lebercirrhose extrahepatisch verlegt. Da der Ikterus nach Splenektomie verschwindet, und er auch sonst die Zeichen einer haemolytischen Form oft aufweist oder dem haemolytischen Ikterus sehr ähnelt, ist er als ein haemolytischer oder splenogener Ikterus zu deuten. Gauckler betont die haemolytischen Begleiterscheinungen der hyp. Cirrhose. Stadelmann erklärt die Ikterusformen ohne Stuhlentfärbung durch Ueberladung der Galle mit Farbstoffen, die durch gesteigerten Blutzerfall zustande kommt.

Wird man auch in unserem Falle den Ikterus mit der Anämie in Zusammenhang bringen? Man kommt nun wiederum auf die Frage der Pathogenese des Ikterus.

Alle klassischen französischen Theorien erklären den Ikterus als Obstruktion der Gallenwege. Die ascendierende aber auch eneterogene Infektion wird erwähnt. Bei der Hanotschen Cirrhose sollte er — wie bereits erwähnt — auf der Basis einer chronischen Cholangitis entstehen. Gegen die klassischen Theorien wird das Vorhandensein der dissoz. Retention von Pigmenten oder Gallensäuren angeführt. In Fällen, wo im Harn nur Urobilin auftritt, weder Bilirubin noch Gallensäuren nachweisbar sind, wird eine haematogene Entstehung des Urobilins angenommen; diese Urobilinurie wird als geringer Grad der Farbstoffretention aufgefaßt. Bilirubin im Blut ist hier vermehrt. Bei Lebercirrhosen finden sich sehr häufig, auch wenn Ikterus fehlt, Urobilinurie und Cholalurie = latente Gallenretention.

Es ist also kein prinzipieller Unterschied zwischen den Formen der Cirrhose, bei denen Ikterus auftritt und denen, wo der Ikterus fehlt (Brulé).

Für die Entstehung des Urobilins aus dem Bilirubin sind zu erwähnen: 1. die histogene, 2. renale, 3. intestinale, 4. hepatointestinale und 5. haematogene Theorien. Nach der hepato-intestinalen Theorie wird im Darm gebildetes resorbiertes Urobilin normalerweise von der Leber quantitativ an den Darm abgegeben. Bei Leberinsuffinzienz wir das Urobilin nicht in der Leber fixiert, daher nimmt es seinen Weg durch die Nieren und erscheint nach Ueberschreitung des Schwellenwertes im Harn. Die haematogene Theorie wird für den haemolytischen Ikterus angegeben. Nach Brulé ist jede Urobilinurie ein Zeichen abnormer Bilirubinretention, sie kann auch durch haematolytische Vorgänge bedingt sein. Gegen

die enterohepatische Theorie wendet er ein, daß es bei Eck-scher Fistel keine Urobilinurie gibt und daß die Theorie nicht die Urobilinurie beim haemolytischen Ikterus erklärt. Die Auffassung von der Ueberbelastung des Darmes mit Gallenfarbstoffen wird widerlegt, da beim haemolytischen Ikterus trotz Drainage der Gallenwege, also Galle abfloß und keine Ueberbelastung des Darmes mehr vorlag, Urobilinurie und der Ikterus fortbestanden. Ein dissoz. Ikterus ist nach Brulé im Beginn und am Ende auch der Ikterus Catarrhalis, da die Gallensäuren im Urin früher erscheinen und später verschwinden als Gallenfarbstoffe. Nach Brulé ist es fraglich, ob die Leberzelle überhaupt die Fähigkeit der Gallenbildung besitzt, ob nicht vielmehr alles Bilirubin im Kreislauf und in gewissen Geweben entsteht, und die Leber dann nur ein Exkretionsorgan ist. Die verschiedenen klinischen Krankheitsbilder bei der Lebercirrhose werden auf Beziehungen zwischen hepatischem und haemolytischem Ikterus, die sich klinisch zeigen, zurückgeführt und deren Entstehen dadurch erklärt, daß dieselben Gifte, dieselben Infektionen bei verschiedenen Individuen einmal mehr das Blut, einmal die Leber schädigen (Widal).

Die deutsche Auffassung stellt die Leber in den Mittelpunkt der Entstehungsursachen des Ikterus; sie ist nicht nur beim mechanischen Stauungsikterus, sondern auch beim Fehlen mechanischer Obstruktion die Ursache des Ikterus. Der Cholangie wird eine bedeutsame Rolle beigemessen.

Seit der Entdeckung Virchows, daß das Haematoidin — welches dem Bilirubin identisch ist — auch in den extrahepatischen Geweben aus dem Blutfarbstoff entstehen kann, wird zwar eine Gallenfarbstoffbildung auch außerhalb der Leber für möglich gehalten, doch wird die extrahepatische Bilirubinbildung als Ursache eines klinischen Ikterus im allgemeinen abgelehnt. Der Ikterus wird als führendes Symptom der Leberkrankheiten angegeben, — ohne Mitwirkung der Leber kein Ikterus beim Menschen —, wenn auch die zum Ikterus führenden Störungen als solche der Gallenausscheidungen und nicht ihrer Bildung aufgefaßt werden. Da in einer großen Anzahl von Fällen der Ikterus nicht auf anatomische Veränderungen der Leber zurückgeführt werden kann, wird er dort durch funktionelle Störungen der Leberzellen erklärt. Normalerweise reguliert die Leber den vom Darm herziehenden Urobilinstrom. Eine geschädigte Leber (auch toxisch) hat nicht mehr die Fähigkeit, den Urobilinstoffwechsel zu bewältigen; es kommt — evtl. durch verminderte Resorptionskraft der Leber — zu Urobilinurie. Besonders bei der Lebercirrhose durfte demgemäß die Urobilinurie leicht zu erklären sein, da Funktionsstörungen der Leber auch im Beginn der Krankheit vorliegen. Der Modus,

durch den es hier zur Urobilinurie kommt, ist ein ganz anderer, da hier keine Gallenstauung vorzuliegen braucht. Von anderen (älteren) Autoren wird die Cholangitis als Ursache des Ikterus bei der Lebercirrhose angegeben. Auf Grund von Tierexperimenten wird (von Fischler) sogar eine in der Leber selbst stattfindende Produktion von Urobilin angenommen, während andererseits eine Bilirubinbildung auch außerhalb der Leber — in der Milz — angenommen wird. (Lepehne.) Die Urobilinurie bei der Lebercirrhose wird von Isaac so erklärt, daß durch Aenderung der Blutzirkulation bei Umleitung des Blutes durch Kollaterale eine größere Menge Urobilins an der Leber vorbeipassiert und daher zur Ausscheidung gelangt. Für den Ikterus haemolytischer Genese wird anhepatocelluläre Bilirubinbildung zugegeben, aber Mitwirkung der Leber für den Ikterus vorausgesetzt; durch Ueberladung mit Gallenfarbstoffen bei Schädigung der Leberzellen entstehen Störungen in der Gallenausscheidung. Dem Einwande von Widal, daß beim haemolytischen Ikterus trotz Drainage der Gallenwege der Ikterus fortbestand, wird von Retzlaff entgegengehalten, daß der Phenylhydrazinikterus bei Eckscher Fistel ausbleibt. Ebenso wird von Mc. Nee, einem Schüler Aschoffs, das Ausbleiben des Ikterus bei entleberten Gänsen nach Arsenwasserstoffvergiftung (Naunyn und Minkowski) bestätigt. Da beim haemolytischen Ikterus im Venenblut der Milz mehr Bilirubin als in der Arterie gefunden wird, wird die Gallenfarbstoffbildung in der Milz hier als bewiesen dargelegt und von Eppinger der Begriff der hepatolienalen Erkrankungen geprägt.

Für das dualistische Prinzip wird in den Befunden von Hymans v. d. Bergh über das direkte und indirekte Bilirubin — beim haemolytischen Ikterus nur indirektes Bilirubin — eine Stütze gesehen. Für das Entstehen des Ikterus wird jedoch die Leber mitverantwortlich gemacht. Die Leberzellen sind hier nicht imstande, das Mehr an Bilirubin, das von den Kupferschen Zellen gebildet wird, zu bewältigen. Ein Teil desselben entzieht sich der Verarbeitung und gelangt weiter in die Blutbahn. (Analog: Glykosurie nach reichlicher Zufuhr von Traubenzucker). Zu erwähnen wäre noch die Ansicht von Retzlaff, der beim haemolytischen Ikterus eine gesteigerte Resorption aus dem Darme — Steigerung der normalen Bilirubinämie — annimmt. Für die hypertrophische Lebercirrhose werden Beziehungen zwischen hepatischem und haemolytischem Ikterus sowohl von anatomischer Seite (Rössle) als auch von Klinikern (Eppinger) hervorgehoben, wobei auch die Möglichkeit einer gelegentlichen Kombination eines dem haemolytischen Ikterus sehr nahestehenden Zustandes plus einer Leberaffektion vielfach angenommen wird.

Wenn auch bei der Bewertung der Rolle der Leber beim Entstehen des Ikterus die Ansichten der deutschen und französischen Autoren auseinandergehen und auch beim haemolytischen Ikterus von deutscher Seite die Mitwirkung der Leber durchaus betont wird, so werden doch für die Lebercirrhose mit haemolytischem Charakter Beziehungen zwischen hepatischem und haemolytischem Ikterus sowohl von deutscher Seite als auch von französischen Autoren anerkannt.

Wir werden nun für die Erklärnug des Ikterus demgemäß auch die Blutverhältnisse, wie sie bei unserem Patienten vorlagen, mitheranziehen, also 1. die Bilirubinämie, 2. die Urobilinurie, 3. den Färbeindex und 4. das Differentialblutbild.

Die Bilirubinämie. Da eine Gallenstauung hier nicht vorlag, so wird man die vermehrte Bilirubinmenge im Blut bei pos. indirekter Reaktion auf haematolytische Vorgänge beziehen dürfen. Allerdings kann man aus der Beschaffenheit des Bilirubins im Serum keine weitgehenden Schlüsse ziehen. Eine vermehrte hepatische Bilirubinbildung, die durch verstärkte Resorption aus dem Darm — im Sinne von Retzlaff — zu Hyperbilirubinämie führen sollte, ist wegen der, hier noch zu besprechenden, sonstigen Leberinsuffizienzerscheinungen nicht wahrscheinlich. Da das Fehlen von direktem Bilirubin beim Vorkandensein von indirektem Bilirubin — wie hier der Fall war —, sonst nur beim haemolytischen Ikterus vorkommt, wird man dieses Symptom in Verbindung mit noch weiter zu besprechenden Erscheinungen des Blutbildes auf haematolitische Vorgänge deuten dürfen.

Nun bestand auch hier Urobilinurie. Retzlaff hat drei Formen für den Ikterus nach dem Urinbefund aufgestellt: 1. Ikterus mit Bilirubin und Urobilin, 2. Ikterus mit Bilirubin ohne Urobilin, 3. Ikterus mit Urobilin bzw. Urobilinogen ohne Bilirubin. Letztere Form hält er für den Typus des haemolytischen Ikterus. Ucko fand bei den anämisierenden Saponinvergiftungen das Auftreten von Urobilin im Harn als Zeichen der gesteigerten Haemolyse.

Riva und Zoya halten jedes Auftreten von Urobilin im Harn für einen Indicator der Haemolyse. Dagegen wenden sich Brugsch und auch Retzlaff. Nach ihnen ist — falls eindeutig betrachtet — Urobilinurie keine Beweiskraft. Auch Eppinger mißt der Urobilinurie nur unterstützende Bedeutung bei. Adler sieht die Urobilinurie als den feinsten Indicator für eine Retention von Gallenbestandteilen im Blut, also als Zeichen einer Leberschädigung an (vermittelnder Standpunkt). Die Urobilinurie, die auch bei unserem Patienten vorlag, ist jedoch ein Zeichen dafür, daß die pathologisch veränderte Leber insufficient war, das resorbierte Urobilin wiederum in Bilirubin zu verwandeln. Das Urobilin nahm daher seinen

Weg durch den großen Kreislauf anstatt durch die vergrößerte und funktionell erkrankte Leber. Es kann auch, wie Fr. Müller zeigte, unter physiologischen Bedingungen durch vermehrte Darreichung an Gallenfarbstoff zu Urobilinurie kommen. Eilbott konnte aber aus 150 Versuchen beweisen, daß injiziertes Bilirubin durch die intakte Niere nicht ausgeschieden wird. Da aber in unserem Fall eine erkrankte Leber vorliegt, so ist eine Ueberproduktion an Galle kaum anzunehmen, und die Urobilinurie muß als Hinweis für eine evtl. gesteigerte Haemolyse dienen. Diese Annahme macht uns hier den Ikterus auch bei unbehindertem Gallenabfluß verständlich. Ein analoger Beweis ist der haemolytische Ikterus, wo jahrelang abwechselnd oder auch konstant die Skleren ikterisch verfärbt sein können, Urobilin im Harn vorhanden ist, ohne daß der Stuhl an Gallenfarbstoff abnimmt.

Der Färbeindex, den wir aus dem Verhältnis des Haemoglobins zu der Erythrocytenzahl ermitteln, darf bei haematolytischen Prozessen mitherangezogen werden. Porelli findet bei der Lebercirrhose häufig Anämie und manchmal mit erhöhtem Färbeindex. Remen (aus dem Hufeland-Hospital) berichtet über einen Fall von Lebercirrhose mit perniciöser Anämie. Auch bei unserem Patienten spricht das Verhältnis des Haemoglobins zu der Zahl der roten Blutkörperchen im Sinne einer hyperchromen Anämie, da der Färbeindex über 1 war. Die Zahl der Erythrocyten war hier nicht sehr reduziert, aber für die Bewertung einer Anämie muß man folgendes überlegen. Die Zahl der Erythrocyten läßt keineswegs allein auf den Umfang des haematolytischen Prozesses schließen, da sie nur ein jeweiliges Verhältnis zwischen der Zerstörung und der Regeneration, ein Endresultat zwischen Verbrauch und Neubildung darstellt. Man kann daher aus der Zahl der Erythrocyten nicht schließen, ob viel oder wenig zerstört wird, da die vikariierende Neubildung mit im Spiele ist. Eine Abnahme der sonst konstanten Zahl besagt nur, daß momentan ein Mangel herrscht, keineswegs aber, ob die Ursache des Fehlers in der evtl. verminderten Produktion oder in der Zerstörung zu suchen ist. Umgekehrt kann auch ein schwerer anämisierender Prozeß durch eine kompensatorische Regeneration nummerisch im kreisenden Blute nicht zu erfassen sein. Eppinger stellt fest, daß oft tatsächlich ein Parellelismus besteht zwischen hypo- resp. hyperchromen Anämien und Aregeneration bzw. vermehrte Produktion von Erythrocyten. Es ist jedoch unstatthaft, aus dem Färbeindex allein so wichtige Schlüsse zu ziehen. Wir müssen vielmehr bei der Beurteilung einer Anämie nicht nur die Zahl, sondern auch die Beschaffenheit und die Zusammensetzung der einzelnen Blutkörperchenformen mitheranziehen. Wir wenden uns daher dem weißen und dem Differentialblutbilde zu.

Kirikow und Korobkow haben vor 30 Jahren eingehende Untersuchungen diesbezüglich bei 5 Fällen von hyp. Lebercirrhose vorgenommen. Rosenstein fand oft Hyperleucocytose. Hanot und Mennier fanden bei 5 Fällen von hyp. Lebercirrhose Werte zwischen 8 800 und 21 800, im Durchschnitt 15 500, bei der atrophischen Lebercirrhose dagegen im Durchschnitt nur 6 623. Nach ihnen ist die Leucocytose eine differentielle Eigenschaft der Hanotschen Cirrhose. Wlajew berichtet von 2 Fällen, bei denen im Durchschnitt je 11 Zählungen vorgenommen wurden und gibt die Zahl auf 9 000—16 000, im Durchschnitt auf 12 200 an. Dagegen fand Popow bei der hyp. Lebercirrhose nur niedrige Werte von 5 000 bis 3 600, ja sogar bis 1 700 heruntergehen. Kirikow untersuchte 5 Fälle von hyp. Lebercirrhose und ermittelte nach 14 Beobachtungen bei einem Patienten im Durchschnitt 6 861 (2,5 bis 3,5 Millionen Ery.), beim 2. Patienten 12 Beobachtungen, im Durchschnitt 3 968 (4,5 bis 5 Mill. Ery.), beim 3. Patienten 12 Beobachtungen, im Durchschnitt 1 588 (2,8 bis 3,8 Ery.), beim 4. Patienten 15 Beobachtungen, im Durchschnitt 6 290 (3,6 bis 4,2 Mill. Ery.). Hier war der Färbeindex größer als 1 . Beim 5. Patienten 6 Untersuchungen, im Durchschnitt 9597 (2,6 bis 3,9 Mill. Ery.).

Von 14 Fällen hatten nur zwei Leucocytose, die aber mit entzündlichen Komplikationen verliefen. Bei den anderen bestand Leukopenie. Leukocytose soll auf ein akutes Stadium oder Krankheitsbeginn hinweisen, die später in Leukopenie überging. Die Leukocytose wird durch den Zustand der Milz, des Knochenmarks und anderer blutbildender Organe bedingt. Ducamp u. a. fanden steigende Leukocytenzahlen bei zunehmender Anämie. Die Leukocytose, die in unserem Falle vorlag, ist durch die zunehmende Anämie — gekennzeichnet durch den erhöhten Färbeindex und durch das Auftreten pathologischer Formen im Blutbilde — auch im Sinne von Ducamp zu erklären.

Was nun den Ascites anbetrifft, der hier in mäßigem Grade vorhanden war, so spricht er durchaus nicht gegen eine hyp. Lebercirrhose, wie man zuerst meinte und den Ascites im Gegensatz zu biliärer Cirrhose, die man als eigentliche hyp. Lebercirrhose verstand, aufstellte. Nach Rössle findet sich Ascites auch bei hyp. Lebercirrhose, und Eppinger gibt die Zahl sogar auf 58% an. Letulle hält eine milchige Beschaffenheit des Ascites, wie er auch in unserem Falle war, für charakteristisch bei der luischen Genese der Lebercirrhose. Auch Volhard betont den milchigen Charakter der Ergüsse, der in erster Linie immer für Lues spricht, in Verbindung mit anderen Erscheinungen, harte Milz und Lebertumor, Amyloidniere usw., wie sie auch hier auftraten.

Für die Entstehung des Ascites könnten in unserem Falle 3 Ursachen herangezogen werden: 1. die cardiale Insuffizienz, 2. die Nierenerkrankung, 3. die Cirrhose. Daß eine cardiale Insuffizienz — anatomisch durch braune Degeneration des Herzmuskels bestätigt — vorlag, geht schon aus der Cyanose, die auf Bettruhe und cardiaca gewichen ist, sowie durch das Zurückgehen der Oedeme deutlich hervor. Doch sprechen der positive Ausfall der Rivaltaschen Probe (nach Umber Serosamucin) sowie das erhöhte spez. Gewicht des Ascites gegen eine reine cardiale Genese. Der hohe Eiweißgehalt braucht noch nicht durch Exsudation erzeugt zu sein, sondern kann von chylösen Beimengungen herrühren (Rössle). Da ein eigentliches Exsudat etwa durch peritoneale Tuberkulose hier nicht vorlag (Tbc. im Ascites neg.), so wird man vielleicht bei den Nierenveränderungen die Schuld für den Ascites suchen. Für den cirrhogenen Faktor liegen hier keine anderen Anhaltpunkte vor, kein Stauungsikterus, keine Haematemesis in den letzten 2 Jahren. Wir sehen also, daß das Krankheitssymptom Ascites, das vorwiegend bei der atrophischen Cirrhose auftritt, hier keineswegs gegen eine hyp. Cirrhose spricht, da er durch Kombination oder evtl. Folge der Nierenschädigung sich dem Krankheitsbilde als ein aufgepropftes Symptom gesellen könnte. Die milchige Beschaffenheit des Ascites verlegt aber seine Genese wieder in den Bereich der Lebercirrhose. Nun werden für den Ascites bei der Lebercirrhose nicht portale Stauungserscheinungen angeführt, sondern hormonale Gründe angegeben. Adler hat bei Lebercirrhosen Störungen im Wasserhaushalt nach Volhardscher Belastung festgestellt, wo gar keine Erscheinungen einer Stauung vorlagen. Bereits im Ikterus catarrh., der evtl. als Vorstadium der Lebercirrhose angesehen werden kann, finden sich Störungen im Wasser- und Kochsalzstoffwechsel, nicht nur in funktioneller Richtung, sondern es kann auch typischer Ascites auftreten. K. Lederer hat sogar hepatogene Anurie festgestellt. Und so wird man auch hier die Cirrhose für den Ascites in diesem Sinne heranziehen dürfen.

Das Symptom des heftigen Hautjuckens, das bei unserem Patienten bestand, erweckt hier besonderes Interesse, da keine Bradykardie da war und auch die Intensität des Hautjuckens bei dem nur angedeuteten Ikterus eine Erklärung verlangt. Man hat im allgemeinen das Hautjucken mit der Retention von Gallensäuren in Zusamenhang gebracht und durch Vagusreizung auch die beim Ikterus vorhandene Bradykardie erklärt. Umber, der beim mechanischen Ikterus ebenfalls diese Meinung vertritt, ergänzt diese Ansicht durch die Tatsache, daß beim haemol. Ikterus, wo Gallensäuren weder im Urin noch im Blut nachweisbar sind, weder ein Hautjucken noch Bradykardie vorhanden sind. Er versucht dann,

das oft sehr heftige und unerträgliche Jucken bei nur geringer Gallensäurestauung im Blut andererseits das völlige Fehlen von Hautjucken bei intensivster Gallensäurebeladung des Blutes und der Gewebe (akute Leberatrophie) durch eine offenbar sehr verschiedene Empfindlichkeit verschiedener Menschen gegenüber dem Juckreiz zu erklären. Eine Annahme, die weder bewiesen ist noch überzeugend wirkt. Rosenstein bezeichnet den Pruritus bei der Lebercirrhose schlechthin als Zeichen der hyp. Lebercirrhose. Die Gallensäuretheorie des Juckreizes wird aber angefochten, da es nicht gelingt, durch Zufuhr von Cholaten bei ikterischen Jucken auszulösen bzw. zu verstärken (Eppinger).

Nun ist das Hautjucken kein konstantes Symptom des Ikterus; es kann bei geringer Ausprägung des Ikterus im stärksten Grade vorhanden sein, aber auch selbst bei stärkstem Ikterus und bei langer Dauer des Prozesses völlig fehlen. Es kommt bei jeder Ikterusart vor und kann bei jeder fehlen. Nur bei den reinen Formen des haemolytischen Ikterus fehlt es gesetzmäßig. Engere Zusammenhänge zwischen Krankheitsintensität und Hautjucken bestehen nicht. Da das Hautjucken ein inkonstantes Begleitsymptom ikterischer Krankheitsprozesse ist, (auch bei Appendicitis, kann z. B. Pruritus vorhanden sein und nach Appendektomie verschwinden) so ist es nach Rosenthal wenig wahrscheinlich, daß ein in der Galle konstant vorhandener Stoff überhaupt an der Auslösung des Pruritus unmittelbar beteiligt ist. Will man einen direkten Zusammenhang zwischen Gallenretention und Hautjucken aufrecht erhalten, so wird man an inkonstante Gallenbestandteile denken. Wenn nun Hausmann das Hautjucken auf photodynamische Wirkungen von Körpern zurückzuführen bestrebt ist (Haematoporphyrine), so wendet Rosenthal dagegen ein, daß das Hautjucken keine auffälligen Verknüpfungen mit Lichteinflüssen erkennen läßt. Nach Rosenthal ist das Hautjucken beim Ikterus überhaupt nicht mit Retention von konstanten oder inkonstanten Gallenbestandteilen in Zusammenhang zu bringen; es ist kein Spezialproblem des Ikterus. Störungen der Leberfunktion können zu Produkten eines pathologischen Stoffwechsels führen, die in den Kreislauf eindringen können und als Erreger des Juckreizes eine Rolle spielen.

Durch diese Vorstellung wird man ohne weiteres auch das äußerst heftige Hautjucken bei unserem Patienten verstehen können. Trotz des nur geringen Ikterus und der nur wenig erhöhten Bilirubinwerte im Blut, die in Gemeinschaft mit dem erhöhten F. I. und den sonstigen Erscheinungen des Blutbildes eher für den haemolytischen Charakter des Ikterus sprechen, wo Hautjucken konstant fehlt, ist es hier durch Störungen der Leberfunktion

mit pathologischen Stoffwechselprodukten, — gekennzeichnet durch das nachgewiesene vermehrte Indican im Urin, den milchigen Ascites und die Albuminurie beim Vorliegen einer allgemeinen Amyloidose, — die in den Kreislauf gelangten, zum Pruritus gekommen. Wir werden somit die Ansicht Eppingers verstehen, der das Hautjucken stets als Symptom der hyp. Lebercirrhose hervorhebt, ebenso wie Hoppe-Seyler das Hautjucken als Symptom der hyp. Lebercirrhose betont.

Gehört hier der niedrige Blutzuckerwert zum Symptomenkomplex der Lebercirrhose? Man könnte geneigt sein, diese Frage ohne weiteres zu bejahen. Da das Konstantbleiben des Blutzuckergehaltes von der Leber aus durch Aufstapeln und Abspalten von Glykogen in Traubenzucker besorgt wird — nach Exstirpation der Leber verschwindet der Blutzucker (Minkowski) —, so wäre anzunehmen, daß eine in ihrer Funktion sonst geschädigte Leber, wie es bei uns der Fall war, auch dieser regeneratorischen Aufgabe nicht mehr gewachsen ist. Nach v. Bergmann sind wohl bei der Lebercirrhose die Glykogendepots verringert und die Glykogenmobilisierung ist erschwert. Isaac findet jedoch bei der Lebercirrhose den Blutzucker im allgemeinen normal oder sogar erhöht (98 bis 146 mgr. %).

Indessen wird der Glykogengehalt der Leber, der nach Claude Bernard unabhängig von der Ernährung ist, und insbesondere die Abgabe von Traubenzucker an das Blut nicht allein von der Leber aus, sondern auch vom Z. N. S. und vorwiegend von den Drüsen mit innerer Sekretion, Pankreas, Hypophyse, Ovarien, Schilddrüse und Nebennieren (über den Sympathicus) beeinflußt und reguliert. Da Veränderungen am Pankreas, an der Hypophyse und der Schilddrüse hier nicht vorlagen, so sei nur kurz auf die Arbeiten von Eppinger, Falta, Moscati, Murao, Silver und Mislowitzer verwiesen, die die Korrelation dieser Drüsen zueinander in Bezug auf den Blutzucker behandeln. Auf eine ausführliche Darlegung über die Beziehungen des insulären — vagotonischen und des adrenalen — sympathicotonischen Systems zueinander und ihre regulatorische Einwirkung auf den Blutzuckerspiegel muß hier verzichtet werden. Es soll nur erwähnt werden, daß das Thyroxin die Leber glykogenarm macht, der Blutzucker dabei aber erhöht sein kann. Ob die erhöhten Blutzuckerwerte von Isaac mit den sonst bei der Lebercirrhose oft gefundenen degenerativ-atrophischen Veränderungen der Schilddrüse, Hypophyse, Ovarien und Hoden in Zusammenhang gebracht werden können, sei dahingestellt. Für unseren Fall ist besonders die Nebennierenwirkung auf den Blutzucker von Interesse, da, durch die Amyloidose bedingt, hochgradige Veränderungen der Nebennieren vorlagen. Welche sind nun die Wirkungen des von den Nebennieren produzierten

Adrenalins auf den Glykogengehalt der Leber und auf den Blutzucker? Nach Matsui erzeugt Adrenalin, durch Mobilisierung des Leberglykogens Hyperglykämie; der Glykogengehalt der Leber nach Adrenalininj. entspricht laut Sahynu der Hyperglykämie.

Wenn auch im Tierversuch einige Stunden nach Adrenalininj. das Glykogen der Leber oft erhöht gefunden wird (Nakatsuka), so wird es sich wohl um einen vorübergehenden Zustand handeln. Die glykogenmobilisierende Wirkung des Adrealins ist eine bewiesene Tatsache. Dafür spricht auch die Erhöhung der Insulinempfindlichkeit bei nebennierengeschädigten Patienten (von Unverricht für den Addison bestätigt). Die blutzuckersteigernde Wirkung des Adrenalins ist seit langer Zeit bekannt (Blum, Metzger, Ivar Bang, Jacobsen) und daher von Banting und Best zur Bekämpfung der Insulinhypoglykämie empfohlen. Eine immer wieder gemachte Erfahrung bei der Behandlung des hypoglykämischen Schocks der Diabetiker ist, daß er auf Adrealininj. durch Ansteigen des Blutzuckers prompt behoben wird.

Die Hyperglykämie und evtl. Glykosurie nach starker Adrenalinwirkung ist wohl durch einen zu schnellen oder im Verhältnis zum peripheren Zuckerbedarf in zu großer Menge vor sich gehenden Abbau und Zerfall von Leberglykogen zu erklären.

Nordsted u. a. halten es für wahrscheinlich, daß in dem Regulationsmechanismus der Hypoglykämie die wichtigste Rolle dem Adrenalin zufällt. Sie fanden keinen engen Zusammenhang zwischen dem Grade der hypoglykämischen Erscheinungen und der Blutzuckerkonzentration, betonen aber die auffallende Aehnlichkeit der entstehenden Blässe, Blutdrucksteigerung und Pulsbeschleunigung. Kugelmann stellt fest, daß das nach Insulininj. auftretende Herzklopfen, Zittern etc. nicht durch das Insulin, sondern durch das als Regulator eingreifende Adenalin verursacht wird.

Es ist demnach einleuchtend, daß durch die fast totale amyloidotische Degeneration beider Nebennieren die Adrenalinproduktion sehr reduziert wurde, wodurch die Glykogenmobilisierung der funktionell erkrankten Leber in weitem Umfange gelitten haben muß; dadurch ist die Herabsetzung des Blutzuckers erklärt.

Für einen Ausfall der Adrenalinwirkung spricht auch die Hypotonie, die hier bestand (RR. 95/70). Nach Martini ist jeder Blutdruck unter 105 mm Hg. eine Hypotonie. Seit Szymonowicz muß jede dauernde Blutdruckerniedrigung den Verdacht auf die Nebennieren senken. Dresel fand ein obligates Zusammentreffen von niederem Blutdruck und niederem Blutzucker. Nach Insulininj. erfolgt schließlich Blutdrucksteigerung gleichzeitig mit dem Erscheinen der hypoglykämischen Symptome. Brehms

und Holten erblicken die Ursache der Blutdrucksteigerung in einer Zunahme der Adrenalinproduktion. Ducamp, Maus und Roux betrachten die Hypotension bei der Lebercirrhose als Zeichen der Verschlechterung, während Hetényi sie fast stets findet und als Zeichen der cirrhotischen Konstitution angibt. Hoppe-Seyler findet den Blutdruck bei der hyp. Lebercirrhose häufig abnorm niedrig, ohne auf den Grund dieses Befundes näher einzugehen. Bayer findet, daß in chronisch entzündlichen Prozessen sich das Adrenalin wirkungslos zeigt. Nach Ricker kann in chronisch entzündlichen Prozessen sogar inverse Adrenalinwirkung auftreten. Bei durch Lebercirrhose gestörter portaler Zirkulation tritt analog nach Andrews keine Adrenalinhyperglykämie auf. Dagegen stellen Valery-Radot, Pasteur, Delafontaine, Gibson u. a. die Hypotension als Zeichen der Amyloidosis hin.

Peptoninj., sowie Albumosen, Verdauungsprodukte des Eiweißes, auch Histamin und Cholin erzeugen Hypotonie; das Fehlen von Salzsäure im Magensaft, Diarrhoe und sonstige Störungen im Magen-Darmkanal sind oft auslösende Ursachen.

In unserem Falle wird man jedoch in allererster Linie an die hochgradige Amyloidose und starke Verfettung der Nebennieren denken, die für die Erklärung der Hypotonie ohne weiteres ausreichen dürfte.

Eine hochgradige Amyloidosis der Nebennieren kann dann auch den Charakter einer Addinsonschen Krankheit verleihen. Schmidt berichtet über einen Fall, wo bei Amyloidosis der Nebennieren eine bräunliche Färbung der Haut auftrat.

Mc. Cutcheon, der über Beziehungen von Amyloidosis zum Adison berichtet, veröffentlicht einen Fall von Nebennierenamyloidosis, wo es ein Jahr vor dem Tode zum klinischen Symptomenkomplex des Addison kam und der nun bestätigt, daß der Ausfall der Rinde (das Mark war unversehrt) allein sehr wohl die Grundlage für diese Störung abgeben kann. Zerkowitz berichtet über einen „Addison" luetischen Ursprungs (Nebennierengumma), wo Adynamie, Hypotonie und braune Hautfarbe da waren. G. Rosenow berichtet über 6 Fälle von „Addison" durch die Nebennierenlues; in allen Fällen bestanden Hypotonie und Störungen im Wasserhaushalt. Schiff berichtet über ein zweijähriges Kind mit Addison durch Hypoplasie der Nebennieren (angeborene Mißbildung).

Demnach können wir die braune Hautfarbe, die auch bei unserem Patienten vorhanden war, in Verbindung mit der Hypotonie und Hypoglykämie, ebenfalls auf die hochgradige Amyloidosis der Nebennieren beziehen, die im Sinne des Addison sich zum Teil auswirkte.

Wodurch ist es hier zur Amyloidosis gekommen? Man kann zuerst an die Lues denken, die, nach Tbc. als die häufigste Ursache einer Organ- oder Allgemeinamyloidose angegeben wird. — Daß dabei die Nieren und Nebennieren fast immer befallen sind, geht aus den Angaben von Litten hervor, der bei 250 Amyloidosisfällen in 98% die Nieren und Nebennieren vorwiegend amyloidotisch verändert fand; Hoffmann fand die Nebennieren in 95% der Amyloidosis befallen, während die Leber — wie bei Litten — nur in 65 bis 70% mitbefallen ist.

Es sind Fälle von allgemeiner Amyloidosis beschrieben, ohne daß eine Genese festgestellt werden kannt. Husten berichtet über einen Fall von Amyloidosis der Leber, Milz, Nieren und Nebennieren ohne Grundkrankheit, welche für die Entstehung der Amyloidosis verantwortlich wäre. Freundlich berichtet über einen Fall von Amyloidosis dunkler Genese, er spricht von idiopathischer Amyloidose und gibt eine geringgradige Lebercirrhose als evtl. Ursache an. (Es soll dabei bemerkt sein, daß manchmal selbst bei einer hochgradigen Amyloidose der Leber keine klinisch nachweisbare Funktionsstörung der Leber vorhanden ist, wie dies von Valery-Radot bewiesen wurde.) Nach Schapiro kommt der Leber eine wichtigere Rolle bei der Entstehung der Amyloidose als der Niere zu. Die Hypoglykämie sowie Störungen im Wasserhaushalt sind deutliche Zeichen der Leberschädigung.

Nun hat man die Milz bei der Amyloidbildung mitherangezogen. Zur Bildung des Amyloids ist — nach Davidsohn — ein in der Milz entstehendes Ferment nötig. Ohne Milz gibt es nach ihm kein Amyloid. Kuczynski dagegen beweist, daß die künstliche Erzeugung von Amyloid auch bei entmilzten Tieren gelingt. Nach ihm ist für die Bildung der Amyloidose eine Ueberschwemmung des Organismus mit abbaufähigem Material — enteral oder parenteral oder durch endogenen Eiweißzerfall — Voraussetzung. Hoesch findet auch bei Lebererkrankungen häufig die ätherlösliche Fraktion (Aminosäuren) vermehrt, bald infolge Störung der desaminierenden Funktion der Leber, bald infolge erhöhten Eiweißzerfalls. Da wir gesehen haben, daß die Nebennieren bei der Amyloidose zuerst ergriffen werden, so wird man eine Schädigung der Nebennieren durch Eiweißzerfallsprodukte hier annehmen können. Es kommt nach Bayer bei pathologischen Zuständen, in denen eine vermehrte Menge von Eiweißabbauprodukten kreist, häufig zur Chromaffinverminderung, so bei Verbrühungen, photodynamischen Schädigungen, Eiweißzerfallstoxikosen. Umgekehrt sammeln sich nach Porges durch das Fehlen des Nebennierensekrets oder durch Mangel oder verminderte Tätigkeit desselben Stoffwechselprodukte im Orga-

nismus, die sonst durch die Nieren entgiftet werden. Die chemische Beschaffenheit des Amyloids, das nach Umber ein Produkt von zwei verschiedenen Prozessen ist, 1. Auftreten von Chondroitinsäure und 2. Bildung von Amyloidprotein, das mit der Chondroitinsäure nicht in Verbindung steht, ist nicht völlig aufgeklärt. Somit entsteht hier ein circulus vitiosus. Die Nebennieren wurden hier durch Amyloidproteine (Haemolyse) geschädigt; dieses führte zu einer Verminderung ihrer Tätigkeit und dadurch zu einer mangelnden Entgiftung des Organismus, woraus im Zusamenhang mit der Leberfunktionsstörung (mangelnde Desaminierung) die Amyloidose resultierte.

Wir haben oben die Hypotonie und Hypoglykämie durch die Nebennierenamyloidosis erklärt und dabei niedrige Andrenalinwerte als Resultat der Amyloidose angenommen. Da das Adrenalin auch Beziehungen zur Blutbildung und Blutzusammensetzung hat, so werden wir die Frage erörtern, inwiefern die Nebennierenveränderungen auch für die Blutverhältnisse bei unserem Pat. mitherangezogen werden können.

Nach O p p e l hemmt das Adrenalin die erythrocytenzerstörende Funktion der Milz (- Splenektomie); es bewirkt nach S c h ö n eine Ausschüttung von Erythrocyten aus dem Knochenmark. K e l l a w a y fand bei sehr langsam der Nebenniereninsuffizienz anheimfallenden Tieren eine Vermehrung des Haemoglobingehaltes des Blutes, und Bayer konnte bei der hyperchromen Anämie, der Perniciosa, niedrige Adrenalinwerte finden. Ist die relative Haemoglobinvermehrung bei uns (F. I. = 1,2) allein durch die Adrenalinabnahme im Sinne von Kellaway zu erklären oder wird man als Folge der Angabe von Bayer hier an eine Perniciosa denken? Nun erweckt das Blutbild durch den erhöhten F. I und hauptsächlich durch das Vorhandensein von Megaloblasten hier den Verdacht einer Perniciosa. H a p s o n und S c h a c k l e messen dem Auftreten von Megalocyten solche Bedeutung bei, daß sie an Hand von 150 Anämiefällen die alte Einteilung in primäre und secundäre Anämie verwerfen und dafür eine Einteilung in megalocytische und nichtmegalocytische Anämie vorschlagen. S c h i l l i n g hält nur die hyperchromen Formen der Megaloblasten für ein „perniciöses" Blutbild für wichtig (Auftreten von Megaloblasten als Ausdruck des Versagens normaler Regeneration).

L e d e r e r hat mehrere Fälle von infektiöser haemolytischer Anämie beschrieben, bei denen die Milz und die Leber vergrößert waren und Ikterus bestand. Im Blutbild, das eine Anämie vom hyperchromen Typus aufwies, fanden sich auch Megaloblasten. Auch C h r i s t i a n s e n veröffentlicht einen analogen Fall von haemolytischer Anämie mit Ikterus (Urobilinurie), wo ein Milztumor

bestand und im Blutbilde Megalocyten auftraten. Alle diese Fälle bilden aber durch ihren infektiösen Charakter und akuten Beginn ein gesondertes Krankheitsbild, weswegen auch Holst vorgeschlagen hatte, diese Krankheit nach Lederer zu benennen.

Man muß demnach, zumal wenn man noch die Achylia gastrica berücksichtigt, beim Vorhandensein eines megaloblastischen Differentialblutbildes an eine Anämie von perniciösem Typus denken. Auch nach Brugsch gehören Fälle von haemolytischem Akterus bei erhöhtem Färbeindex mit Achylia gastrica in das Gebiet der perniciösen Anämie.

Zusammenfassung.

Nach einem Ueberblick über die Entwicklung der hypertrophischen Lebercirrhose, bei der selbst die von ihrem Entdecker Todd aufgestellten klassischen Merkmale umstritten waren, und die bald als Leberkrankheit, bald als Leber- und Milzerkrankung, schließlich auch als primäre Milzkrankheit, ja sogar als eine Blutkrankheit angesehen wurde, werden dann die deutschen und französischen Auffassungen über die Genese des Ikterus bei der hyp. Lebercirrhose dargelegt. Bei der hyp. Cirrhose mit haemolytischem Einschlag wird Uebereinstimmen der Auffassungen hinsichtlich des Vorhandenseins von Beziehungen zwischen dem hepatischen und haemolytischen Ikterus gefunden.

Es werden insbesondere die klinischen Gesichtspunkte bei der Einteilung der Cirrhoseformen betont, wobei die Hepatolienalen Systemerkrankungen hervorgehoben werden.

An Hand eines beobachteten Falls von Lebercirrhose mit Amyloidosis, der auch zur Sektion kam, wobei auch vom Pathologen die Diagnose „hypertrophische Lebercirrhose" gestellt werden konnte, werden die klinischen Erscheinungen aetiologisch und diffentialdiagnostisch gewertet.

Die dabei festgestellte Hypotonie sowie die Hypoglykänie werden durch die Nebennierenamyloidose erklärt, die hier im Sinne des Addison auch zu Braunfärbung der Haut führte. Die klinische Aehnlichkeit von Lebercirrhose mit manchen Lebersyphilisfällen wird an Hand der einschlägigen kasuistischen Literatur diskutiert. Als Aetiologie der Lebercirrhose wird auf Grund der anatomisch festgestellten Mesaortitis neben milchigem Ascites die Lues erklärt, die wohl auch für die Amyloidosis in Zusammenhang mit Funktionsstörungen der Leber und Ausfall der Nebennierentätigkeit hauptsächlich in Frage kommt.

Der Ikterus mit nur indirektem Bilirubin und Urobilinurie beim Fehlen von Bilirubinurie bringt den Fall in das haemolytische

Gebiet, zumal Anämie mit erhöhtem Färbeindex bestand. Das Bestehen eines heftigen Pruritus spricht nicht gegen einen dissoziierten Ikterus, da das Hautjucken auf Grund der Einwände, die auf experimenteller Grundlage beruhen, nicht durch die evtl. retenierten Gallensäuren erklärt wird, sondern nach Rosenthal u. a. durch im Blute kreisende Eiweißzerfallsprodukte, für deren Vorhandensein die Amyloidosis und die Indicanurie als erwiesen angeführt werden.

Die Veränderungen am Differentialblutbild (Retikulocyten und Megaloblasten) werden unter Berücksichtigung des erhöhten Färbeindex beim Vorhandensein einer Achylia gastrica im Sinne einer hypertrophischen Lebercirrhose mit perniciosähnlichem Krankheitsbilde aufgefaßt, wobei nicht an eine Kombination von Lebercirrhose und Perniciosa gedacht wird, sondern das Ganze als eine Systemerkrankung Leber-Milz-Knochenmark im Sinne von Eppinger gedeutet wird, bei der die Blutveränderungen besonders ausgeprägt sind.

Herrn Prof. G. Rosenow für die Anregung zu dieser Arbeit und frdl. Ueberlassung des Materials sowie Herrn Prof. P. Fleischmann für die frdl. Uebernahme des Referats bin ich zu innigem Dank verpflichtet.

Literatur

1. Adler: Verhandlungen d. Ddtsch. Ges. f. inn. Med. Berlin 1922.
2. — Verh. d. Ges. f. Verdauung und Stoffw.-Krankh. 1929.
3. — Klin. Wochenschr. 1923.
4. Askanazy: Befunde und Gedanken z. d. Probl. d. Leberc., Schweizer Med. Wochenschr. 1931
5. Bayer: Die Nebennnieren in Handb. d. inn. Sekr. (Hirsch). 1931.
6. v. Bergmann: Zur Klinik d. Leberkrankh., Dtsch. Med. Wschr. 1931.
7. — Verhandl. d. Ges. f. Verd. und Stoffw.-Krkh. Berlin 1929.
8. Bleichröder: Ueber Lebercirrhose. Dtsch. Med. Wschr. 1904.
9. Bonsnjakovic: Zbl. f. Haut- u. Geschl.-Leid. 1928.
10. Brugsch: Lehrb. d. inn. Medizin 1931.
11. Chvostek: Zur Pathogen. d. Lebercirrh., Wiener Kl. Wschr. 1922.
12. Condorelli: Kongreßzentralbl. 1931.
13. Mc. Grae: Zentralb. f. Haut- und Geschlechtskrankh. 1927.
14. Charcot u. Gombault: Arch. de phys. norm. et path. 1876.
15. Mc. Cutcheon: Kongreßzentralbl. 1924.
16. Davidsohn: Münch. Med. Wschr. 1908.
17. Eppinger: Die Hepatolienalen Erkrankungen. Berlin 1920.

81. — Allg. u. spez. Path. d. Ikt. in Kraus-Brugsch.
19. — Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. Berlin 1922.
20. Fischler: Phys. u. Path. d. Leber Berlin 1917.
21. — Münch. Med. Wschr. 1908.
22. Frerichs: Die Leberkrankheiten. Berlin 1861.
23. Freundlich: Kongreßzentralb. Berlin 1924.
24. Goldzieher: Konstit. u. Pathogenese d. Leberzirrhose, Wiener Kliwo. 1921.
25. Hetényi: Klin. Wschr. 1931.
26. Hoet: Presse méd. (Liège). 1930.
27. Hoppe-Seyler: Die Krankh. d. Leber. Leipzig 1912.
28. Isaac: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderkrankh. 1925
29. Kirikow u. Korobkow: Petersburger Med. Wschr. 1902.
30. Kretz: Lebercirrhose, Verh. d. Paht. Ges. 1904.
31. Kuczynski: Virch. Arch. f. path. Anatomie 1922.
32. Kirikow: Dtsch. Med. Wschr. 1904.
33. Lepehne: Die Leberfunktionsprüfung. Halle 1923.
34. — Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922.
35. Litten: Verh. d. X. Intern. Med. Kongr. 1890.
36. Naunyn: Lebercirrhose; Verh. d. Dtsch. Path. Ges. Berlin 1904.
37. Passini: Wiener Kliwo. 1922.
38. Piersol: Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankh. 1928.
39. Retzlaff: Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922.
40. — Klin. Wschr. 1922.
41. Remen: Med. Klin. 1932.
42. Rosenow, G.: Blutkrankheiten. Berlin 1925.
43. Rössle: Entzünd. d. Leber, in Henke-Lubarsch.
44. — Ueber das Zusammentreffen u. d. gegenseit. Beeinflussung d. Krankheiten. Dtsch. Med. Wschr. 1932.
45. Rosenstein: Ueber Lebercirrh. Klin. Wschr. 1892.
46. Rosenthal: Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922.
47. — Klin. Wschr. 1928.
48. — Therapie d. Gegenwart. 1929.
49. Senator: Vortrag i. d. Hufeland-Ges. Klin. Wschr. 1893.
50. Schilling: Das Blutbild Jena 1924.
51. Silver u. Mislowitzer: Zeitschr. f. exper. Med. 1931.
52. Steinmetz: Beitr. z. Lehre v. d. Lebercirrh. Diss. 1894.
53. Stokey: Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankh. 1926.
54. Oestreich: D. Med. Wschr. 1904.
55. Umber: Erkrankungen d. Leber etc., in Bergmann-Stähelin.
56. Voelckel: Oesophagusblutungen. Diss. 1891.
57. Volhard: Die Nierenkrankheiten, in Handb. d. inn. Med. Bergmann-Stähelin.
58. Weltmann: Die Cirrhosen der Leber, Wiener Klin. Wschr. 1928.

Lebenslauf

Als Sohn des Jakob und der Sara Dubner, geb. Zabludowski, wurde ich am 15. 2. 1898 in Lodz geboren. Ich besuchte die Schule in meiner Heimat. Infolge der Kriegswirren mußte ich den Schulbesuch eine Zeitlang unterbrechen. Ostern 1924 bestand ich die Reifeprüfung an der Oberrealschule am Friedrichsplatz zu Offenbach a. M. Im S. S. 1924 begann ich das Studium der Medizin in Frankfurt a. M. und setzte es vom W. S. 1924/25 bis zu seinem Abschluß in Berlin fort. Hier bestand ich im S. S. 1926 die ärztliche Vorprüfung und im Juni 1929 das ärztliche Staatsexamen. Das Praktische Jahr legte ich am Krankenhaus der Jüdischen Gemeinde zu Berlin ab und wurde im Juli 1930 approbiert. Alsdann war ich ¼ Jahr als Volontär an der Neuen Poliklinik der Jüdischen Gemeinde zu Berlin, 1½ Jahre am Physiologisch-chemischen Institut der Universität und ca. 1½ Jahre als Assistent der Klinik für Innere Krankheiten von Dr. Fr. Fleischer tätig.

Druck: Berthold Levy, Berlin C 2, Neue Friedrichstraße 48